# 茶多酚的抗氧化作用及其机制[1]

赵　磊[1,2]　高　民[2*]　马燕芬[2*]

（1.内蒙古农业大学动物科学学院，呼和浩特 010018；2.内蒙古农牧业科学院动物营养研究所，呼和浩特 010031）

摘　要：茶多酚（TP）是一种从绿茶和红茶中提取的纯天然复合物，具有清除自由基、防止 DNA 受损、调节细胞内抗氧化防御系统及抗癌等生物学功能。本文系统地对 TP 的组成成分、抗氧化作用、对丝裂原活化蛋白激酶-核因子酶 2 相关因子 2-抗氧化反应原件（MAPK-Nrf2-ARE）信号转导通路的调控及其相关机制进行综述。

关键词：茶多酚；抗氧化作用；氧化应激；丝裂原活化蛋白激酶-核因子酶 2 相关因子 2-抗氧化反应原件信号通路

中图分类号：S816.7

随着我国奶牛养殖水平的提高和养殖密度的加大，奶牛产奶量也在递增，这同时也加大了奶牛的代谢强度，导致机体代谢过程中产生大量的自由基。处于围产期和泌乳高峰期的代谢需要的增加均可促进奶牛体内活性氧（reactive oxygen species,ROS）的生成。正常情况下，机体内的 ROS 处于动态平衡状态，维持体内正常的新陈代谢与免疫功能。但是当 ROS 生成量超出机体的清除限度，就会引起机体发生脂质过氧化反应，使奶牛处于氧化应激状态[1]，进而改变细胞膜的结构与功能，导致生产性能、炎症应答能力与机体免疫功能下降。此时，机体极易感染上疾病，如乳房炎、胎衣滞留、子宫炎、酮病、真胃变位、脂肪肝等[2]。因此，如何提高动物机体抗氧化能力已成为当前奶牛生产中一个亟待解决的问题。

目前天然抗氧化剂种类繁多，功能大同小异。如维生素 E、β-胡萝卜素、维生素 C、姜黄素、茶多酚（tea polyphenols，TP）等都具有保护细胞膜、清除胞内自由基等作用[3-4]，使机体避免多种疾病的发生，提高机体免疫力。TP 不仅是生物机体很有效的 ROS 清除剂，还可作为一种强还原剂与生物机体发生氧化还原反应清除氧自由基和脂质类自由基，具有避免引起脂质过氧化、保护 DNA 分子免受损伤、抑制肿瘤发生、延缓衰老等作用[5]。目前研

收稿日期：2016-12-01

基金项目：国家自然科学基金（31460616，31601975）；内蒙古自然科学基金（2014BS0348）；内蒙古农牧业科学院青年创新基金（2015QNJJM07）；国家现代农业（奶牛）产业技术体系项目（CARS-37）

作者简介：赵　磊（1994-），女，籍贯待补人，硕士研究生，研究方向为反刍动物营养调控。E-mail: 18626618560@163.com

*通信作者：高　民，教授，硕士生导师，E-mail: gmyh1588@126.com；马燕芬，研究员，E-mail: ma2999@163.com

究表明，当动物机体受到细胞外环境刺激时，TP 一方面通过激活核转录因子活化蛋白 1（activating protein 1，AP-1）、核转录因子–κB（nuclear factor-kappa B，NF-κB）等为主的信号转导途径抑制磷酸化来调节核转录因子的活性[6]，另一方面主要通过调控丝裂原活化蛋白激酶（mitogen-activated protein kinases，MAPK）-核因子酶 2 相关因子 2（nuclear factor erythroid-2-related factor 2，Nrf2）-抗氧化反应原件（antioxidant response element，ARE）信号转导通路来达到影响细胞凋亡的相关基因表达及蛋白表达的作用[7]。本文主要阐述了 TP 的抗氧化作用以及对 MAPK-Nrf2-ARE 信号通路的调控机理，旨在为保证奶牛健康养殖、减缓氧化应激损伤和免受疾病影响等方面提供理论依据。

## 1 氧化应激

氧化应激是生物机体内由于氧自由基比例失衡，导致机体出现生理变化甚至发生疾病的过程[8]。机体内 ROS 的生成量过多会损伤 DNA 分子，引起细胞脂质过氧化，致使大量细胞死亡。ROS 还可通过与 NF-κB 相互作用共同调节细胞的信号转导通路。NF-κB 在许多细胞刺激介导的细胞信息的转录调控中起核心作用，参与多种基因的表达与调控，是细胞激活的标志[9]。NF-κB 功能失调会导致生物机体发生多种疾病。奶牛乳房炎是众多奶牛疾病中最为常见的。奶牛在泌乳期间新陈代谢旺盛，极易产生氧化应激，产生大量氧自由基及部分脂质过氧化物，这些过量的氧自由基蓄积于细胞内如果不能及时清除，则会导致细胞老化、凋亡，进而引起乳腺组织的氧化损伤和抗氧化机能降低，乳腺分泌的乳汁容易出现异常，影响乳品质[10]。因此，在提高乳腺组织的抗氧化功能、减少其细胞损伤的过程中需要抗氧化酶如超氧化物歧化酶（SOD）、过氧化氢酶（CAT）、谷胱甘肽过氧化物酶（GSH-Px）等和一些天然抗氧化剂如维生素 E、维生素 C、TP 等来调节核转录因子的活性，减缓机体由 ROS 引起的氧化应激而造成的氧化损伤。这些抗氧化物质在清除机体有害自由基，防止机体各种炎症损伤、疾病的发生发展中发挥着重要作用[11]。

## 2 茶多酚的组成与结构

茶多酚是茶叶中酚类及其衍生物的总称，是茶叶的一种活性成分，通常其含量占茶叶制品干重的 30%左右[12]。茶多酚的化学成分主要包括黄烷醇类（儿茶素类）、花色苷类、黄酮及黄酮醇类、酚酸及缩酚酸类等化合物的复合体，其中以儿茶素类物质最为重要。主要的 4 种儿茶素是表儿茶素(epicatichin，EC)、表没食子儿茶素(epigallocatichin，EGC)、表儿茶素没食子酸酯(epicatichin gallate，ECG)、表没食子儿茶素没食子酸酯(epigallocatichin gallate，EGCG)，其中以 EGCG 的抗氧化活性最高，占儿茶素的 50%左右[13]。茶多酚是以 α-苯基苯丙吡喃为结构基础的类黄酮化合物，其中羟基取代基作为质子的供体，使其具有特殊的生理

功能，主要表现在抗衰老、抗辐射、抗肿瘤、抗菌等方面[14]。茶多酚的这些作用与其清除自由基的抗氧化效果有密切联系。图 1 为茶多酚的化学结构。

表儿茶素 EC：R1=H，R2=H；表没食子儿茶素 EGC：R1=H，R2=OH；表儿茶素没食子酸酯 ECG：R1=X，R2=H；表没食子儿茶素没食子酸酯 EGCG：R1=X，R2=OH。

图 1　茶多酚的化学结构

Fig.1　The chemical structure of tea polyphenols[15]

## 3　茶多酚的抗氧化作用及机制

### 3.1　清除氧自由基

茶多酚是一种还原剂，有很低的氧化还原电位，能够将氧自由基还原成相对稳定的化合物，而茶多酚本身结构中的酚羟基提供氢后发生氧化反应，形成具有稳定性较高的含有邻苯二酚结构的自由基，达到清除机体内大量的有害自由基的目的[16]。茶多酚通过清除机体内的 ROS，显著降低乳腺上皮细胞丙二醛（MDA）含量和乳酸脱氢酶（LDH）活性，显著升高 SOD 活性，减缓细胞凋亡的程度，降低脂质过氧化反应，从而减轻 ROS 介导的细胞膜结构与功能损伤，进而达到保护产生氧化应激的奶牛乳腺上皮细胞的功能作用[17]。此外，TP 与维生素 E 在抑制时间、增殖率、动力学链长和化学计量系数方面表现出同样的特性，并和维生素 E 具有协同作用，能够增强清除自由基的能力，提高机体抗氧化水平[18]。

### 3.2　调节细胞内抗氧化防御系统

细胞内存在抗氧化防御系统，能够直接清除自由基，使自由基处于动态平衡。茶多酚会协同和自由基有关的物质[SOD、CAT、GSH-Px、维生素 E、维生素 C、谷胱甘肽（GSH）等]更好地发挥防御系统的作用，使机体免受氧化损伤[19]；而对环氧酶（COX）、脂氧化酶（LOX）、黄嘌呤氧化酶系（XOG）等氧化酶有抑制作用。茶多酚可显著上调细胞中 *SOD*、*CAT*、*GSH-Px* 的 mRNA 表达水平及其蛋白的合成量，使培养基中 SOD、CAT、GSH-Px 活性升高，从而有效地清除自由基，减轻线粒体受到氧化应激带来的损伤[20]。TP 还可以通过

调控转录因子的基因表达来影响机体内的抗氧化防御系统。正常生理状态下，TP 并不显著影响机体中的 *NF-κB*、*Jun* 和 *Fos* 的表达，但当处于氧化应激状态时，机体就会显著上调 *NF-κB*、*Jun* 和 *Fos* 的表达，而 TP 则能够显著下调 *NF-κB*、*Jun* 和 *Fos* 表达。此外，AP-1 的活性也是通过抑制 *Jun* 和 *Fos* 表达来调节，说明 TP 可以通过调节 NF-κB、AP-1 信号转导途径使动物机体免受氧化应激损伤带来的不良影响[21]。

3.3　对 DNA 损伤保护作用

TP 能够通过提高机体内抗氧化酶的活性，改变蛋白质的结构与功能，达到间接清除机体内产生的过多的氧自由基的目的。当机体处于氧化应激状态时，机体内产生的过多的 ROS 主要攻击细胞中的 DNA，进而诱发基因突变并产生癌变[22]。铜离子（$Cu^{2+}$）和过氧化氢可诱导 DNA 产生损伤，而 TP 能够直接参与竞争损伤后的能量或与损伤产物作用，有效降低损伤的 DNA 单链断裂，也可以在一定时间内，通过与靶细胞分子作用来发挥对 DNA 损伤的保护作用[23]。

3.4　抗癌作用

肿瘤的形成是多因素、多步骤、多基因突变的过程。目前 TP 主要通过清除自由基、抑制体内代谢转化、抑制具有促癌作用酶的代谢过程、改变线粒体通透性、断裂肿瘤细胞 DNA 双链、对肿瘤细胞发挥多药耐药性（multidrug resistance，MDR）的逆转作用等多种作用途径发挥抗癌作用[24]。此外，TP 还可通过激活内部线粒体途径促进肿瘤细胞凋亡，在细胞凋亡信号转导途径中半半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 3（caspase-3）发挥重要作用，正常以酶原的形式存在于胞浆中；在细胞凋亡早期被激活，裂解出相应的胞浆胞核底物，导致细胞凋亡，从而起到抗癌作用[25]。

4　茶多酚对细胞内信号转导通路的调控机制

动物机体一般通过调控自身抗氧化防御系统，抵御氧化应激对机体造成的损伤，维持自由基的产生速率与消除速率的平衡状态。细胞外的刺激主要是通过各种细胞信号通路来完成信号转移的，而机体对于刺激的反应也往往是通过各种信号转导通路来完成的[26]。因此，抗氧化作用并不是 TP 对细胞发挥保护作用的唯一机制。TP 还能够通过影响 MAPK、蛋白激酶 C（protein kinase，PKC）和磷脂酰肌醇 3 激酶（phosphatidylinositol 3 kinase，PI3K）等细胞内信号转导通路而发挥有效的促进细胞生长、保护细胞免受氧化损伤的作用[27]。

MAPK-Nrf2-ARE 通路是动物机体调节自身氧化还原状态和 TP 调控细胞内信号转导机制、应对外来刺激的一条重要防御性信号转导通路[28]。Nrf2 的激活是 Nrf2-ARE 信号途径启动的前提条件。细胞在正常状态下，Nrf2 与胞浆蛋白（Kelch-like ECH-associated protein-1，

Keap1）结合处于相对抑制的状态；受到外界刺激后，Keap1 上的 2 个半胱氨酸位点 c273 和 c288 被同时修饰，Nrf2 与 Keap1 解偶联后转移到细胞核内与 ARE 结合，启动下游基因转录，使 TP 对 Nrf2-ARE 信号通路调控的相关基因得以表达，减缓细胞受到氧化应激损伤[29-30]。磷酸化则是 Nrf2 发挥抗氧化应激作用的主要机制。机体在正常生理状态下，Nrf2 与 Keap1 结合后成为蛋白激酶的作用目标，处于降解状态；在氧化应激状态下，Nrf2 磷酸化，构象发生改变，致使蛋白激酶对 Nrf2 的识别能力下降，增加 Nrf2 含量和稳定性，促进 Nrf2 进入细胞核内并启动下游基因的转录[31]。MAPK 信号通路也在调节着 Nrf2-ARE 通路的激活及依赖性的基因表达过程。TP 通过调控 MAPK 信号通路中起主要作用的 4 条信号通路即细胞外信号激酶 1/2（extracellular signal-regulated kinases1/2，ERK1/2）、c-Jun 氨基末端激酶（c-jun N-terminal kinases，JNK）、p38 丝裂原激活蛋白激酶（p38 mitogen-activated protein kinases，p38MAPK）、细胞外信号激酶 5(extracellular signal-regulated kinases5，ERK5）调节着机体的动态平衡，维持机体自身需要的抗氧化防御系统[32]。TP 主要通过促进 Nrf2 介导的血红素氧合酶 1(HO-1)的表达来调节 p38MAPK 和 ERK1/2 信号通路的活性，减少 ROS 的生成量，减缓细胞受到氧化应激造成的损伤，进而降低由氧化应激造成的疾病的发生率[33]。

总之，MAPK-Nrf2-ARE 信号转导系统是 TP 对细胞内生理生化反应的重要调节途径，在多种生物中都发挥着重要作用，MAPK-Nrf2-ARE 信号通路中存在相应的底物与蛋白激酶，能够接受到外界以及来自于自身的信号刺激，引起不同的细胞反应，这些信息之间的传达能够编织成一个信号网。细胞内的信号转导是一个复杂的网络系统，不同的信号传递途径之间有着普遍性、独立性和特异性[34]。TP 通过各信号通路之间的相互作用（协同或拮抗）来决定细胞氧化应激后所表现的抗氧化作用。

## 5 小 结

TP 可通过调节机体内的抗氧化酶活性以及蛋白激酶相关基因的表达来减缓氧化应激所造成的损伤，在提高机体抗氧化功能和免疫功能方面具有显著作用。但目前的研究主要集中于人类医学方面，有关 TP 在氧化应激所致反刍动物损伤方面以及相关的抗氧化机制方面鲜见报道。因此，从基因表达和蛋白质表达水平上系统探究 TP 对 KEAP1-Nrf2-ARE 信号通路的调控作用，研究 TP 对奶牛乳腺组织的抗氧化功能，可为奶牛养殖生产中科学补加茶多酚，保障奶牛乳腺健康，生产优质乳等提供理论依据。

## 参考文献：

[1] JANKUN J,SELMAN S H,SWIERCZ R,et al.Why drinking green tea could prevent cancer[J].Nature,1997,387(6633):561.

[2] CAO Y H,CAO R H.Angiogenesis inhibited by drinking tea[J].Nature,1999,398(6726):381.

[3] ZHAO B L,Li X J,He R O,et al.Scavenging effect of extracts of green tea and natural antioxidants on active oxygen radicals[J].Cell Biophysics,1989,14(2):175–185.

[4] 胡秀芳,朴宰日,杨贤强.茶多酚抗氧化的构效关系[M]//田亚平.自由基生命科学研究进展.北京：原子能出版社, 2004.

[5] ZHAO B L,LI X J,HE R G,et al.ESR studies on oxygen consumption during the respiratory burst of human polymorphonuclear leukocytes[J].Cell Biology International Reports,1989,13(4):317–323.

[6] 杨贤强,叶立杨,贾之慎.天然抗氧化剂———茶多酚的开发与应用[J].福建茶叶,1991(3):9–13.

[7] 张建中,孙存普,段绍瑾.自由基生物学导论[M].北京:中国科学技术大学研究生院,1991.

[8] 沈生荣，杨贤强，杨法军,等.儿茶素抗氧化作用的协同增效效应[J].茶叶科学,1993,13(2):141–146.

[9] JONANOVIC S V,HARA Y,Steenken S,et al.Antioxidant potential of gallocatechins.A pulse radiolysis and laser photolysis study[J].Journal of the American Chemical Society,1995,117(39):9881–9888.

[10] JIA Z S,ZHOU B,YANG L,et al.Antioxidant synergism of tea polyphenols and α-tocopherol against free radical induced peroxidation of linoleic acid in solution[J].Journal of the Chemical Society,Perkin Transactions 2,1998,2(4):911–916.

[11] 尹靖东,齐广海,霍启光.类黄酮对蛋鸡脂类代谢的影响[J].畜牧兽医学报,2002,33(3):215–220.

[12] GUO Q,ZHAO B L,LI M F,et al.Studies on protective mechanisms of four components of green tea polyphenols against lipid peroxidation in synaptosomes[J].Biochimica et Biophysica Acta:Lipids and Lipid Metabolism,1996,1304(3):210–222.

[13] SALAH N,MILLER N J,PAGANGA G,et al.Polyphenolic flavanols as scavengers of aqueous phase radicals and as chain-breaking antioxidants[J].Archives of Biochemistry and Biophysics,1995,322(2):339–346.

[14] RICE-EVANS C,MILLER N.Measurement of the antioxidant status of dietary constituents,low density lipoproteins and plasma[J].Prostaglandins,Leukotrienes and Essential Fatty Acids,1997,57(4/5):499–505.

[15] JENNER P,OLANOW C W.Understanding cell death in parkinson's disease[J].Annals of Neurology,1998,44(Suppl.1):S72–S84.

[16] 李丽,闵育娜,张伟,等.茶多酚对高酒糟日粮肉鸡生产性能和抗氧化特性的影响[J].畜牧与兽医,2012,44(3):17–22.

[17] ZHONG R Z,TAN C Y,HAN X F,et al.Effect of dietary tea catechins supplementation in goats on the quality of meat kept under refrigeration[J].Small Ruminant Research,2009,87(1/2/3):122–125.

[18] KIM S Y,JEONG S M,PARK W P,et al.Effect of heating conditions of grape seeds on the antioxidant activity of grape seed extracts[J].Food Chemistry,2006,97(3):472–479.

[19] ZHOU B,JIA Z S,CHEN Z H,et al.Synergistic antioxidant effect of green tea polyphenols with α-tocopherol on free radical initiated peroxidation of linoleic acid in micelles[J].Journal of the Chemical Society,Perkin Transactions 2,2000,2000(12):785–791.

[20] BISWAS A H,WAKITA M.Effect of dietary Japanese green tea powder supplementation on feed utilization and carcass profiles in broilers[J].The Journal of Poultry Science,2001,38(1):50–57.

[21] 楼洪兴,林智,王友明,等.茶多酚对蛋鸡生产性能、脂类代谢及蛋品品质的影响[J].茶叶科学,2004,24(2):135–140.

[22] 金莹,孙爱东.苹果多酚对小鼠的抗氧化作用研究[J].中国食物与营养,2006(1):31–33.

[23] 李丽,闵育娜,张伟,等.茶多酚对高酒糟日粮肉鸡生产性能和抗氧化特性的影响[J].畜牧与兽医,2012,44(3):17–21.

[24] LU Y R,FOO L Y.Antioxidant and radical scavenging activities of polyphenols from apple pomace[J].Food Chemistry,2000,68(1):81–85.

[25] 王振云,周璇,李惠侠,等.茶多酚对氧化应激所致奶牛乳腺上皮细胞损伤的保护作用[J].南京农业大学学报,2012,35(3):101–106.

[26] 洪兴华,孟慧,孙长勉,等.日粮中添加茶多酚对山羊抗氧化性能的影响[J].中国畜牧杂志,2009,45(21):29–31.

[27] 张兴华,汤建卫,陈阿芳.茶多酚在奶牛生产中的应用效果[J].中兽医学杂志,2006(4):5–7.

[28] YOUNG J F,STAGSTED J,JENSEN S K,et al.Ascorbic acid,alpha-tocopherol,and oregano supplements reduce stress-induced deterioration of chicken meat quality[J].Poultry

Science,2003,82(8):1343–1351.

[29] 胡忠泽,金光明,刘海,等.茶多酚对肉鸡脂肪代谢的影响及作用机制[J].南京农业大学学报,2006,29(2):85–88.

[30] 李永义.茶多酚对氧化应激仔猪的保护作用及机制研究[D].博士学位论文.雅安:四川农业大学,2011.

[31] YANG C J,YANG I Y,OH D H,et al.Effect of green tea by-product on performance and body composition in broiler chicks[J].Asian-Australasian Journal of Animal Sciences,2003,16(6):867–872.

[32] MILLER M J S,ANGELES F M,REUTER B K,et al.Dietary antioxidants protect gut epithelial cells from oxidant-induced apoptosis[J].BMC Complementary and Alternative Medicine,2001,1:11.

[33] KERIO L C,WACHIRA F N,WANYOKO J K,et al.Total polyphenols,catechin profiles and antioxidant activity of tea products from purple leaf coloured tea cultivars[J].Food Chemistry,2013,136(3/4):1405–1413.

[34] 唐书泽,张志森,汪勇,等.儿茶素对鸡肉的抗氧化保鲜作用[J].食品与发酵工业,2004,30(4):138–140.

## Anti-oxidation Functions of Tea Polyphenols and Its Mechanisms

ZHAO Lei[1,2] GAO Min[2*] MA Yanfen[2*]

（1. *College of Animal Science, Inner Mongolia Agricultural University, Hohhot* 010018, *China;*
2. *Institute of Animal Nutrition and Feed, Inner Mongolia Academy of Agricultural & Animal Husbandry Science, Hohhot* 010031, *China*）

Abstract**:** Tea polyphenols is a pure natural compound extracted from green tea and black tea. TP can not only scavenge free radicals and protect DNA from damage, but also regulate intracellular antioxidant defense system and stand up to cancer. The components of tea polyphenols, anti-oxidation functions, and the regulation effects on mitogen-activated protein kinases （MAPK）-nuclear factor erythroid-2-related factor 2 （Nrf2）-antioxidant response element （ARE） signal transduction pathway and relevant mechanisms were reviewed in this paper.

*Corresponding author: GAO Min, professor, E-mail: gmym1588@126.com; MA Yanfen, professor, E-mail: ma2999@163.com

(责任编辑　王智航)

Key words**:** tea polyphenols; anti-oxidation functions; oxidative stress; MAPK-Nrf2-ARE signal transduction pathway